

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

401

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Gabriel DAVID

Né le 10 juin 1914, à Cholet (Maine-et-Loire)
Interne des Hôpitaux de Nantes

**Accidents neurologiques survenus
au cours du traitement de méningites aiguës
par l'injection intra-rachidienne
de l' α (para-amino-benzène-sulfamido-pyridine (693))**

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE (VI^e)

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Gabriel DAVID

Né le 10 juin 1914, à Cholet (Maine-et-Loire)
Interne des Hôpitaux de Nantes

**Accidents neurologiques survenus
au cours du traitement de méningites aiguës
par l'injection intra-rachidienne
de l' α (para-amino-benzène-sulfamido-pyridine (693))**

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE (VI^e)

1940

LE DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	GRÉGOIRE.
Clinique urologique	LENORMANT.
	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY..... Pathologie médicale.
BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) Hydrologie.
BONNET..... Bactériologie.
BOULANGER.. Chimie.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BROUET..... Pathologie médicale.
BULLIARD.... Histologie.
CACHERA..... Pathologie médicale.
CORDIER..... Anatomie.
COSTE..... Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.
DELARUE Anatomie pathologique.
DELAY Pathologie médicale.
DEGREZ (H.).. Physique.
DESOILLE..... Médecine légale.
DIGONNET.... Obstétrique.
DOGNON..... Physique.
FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
cale.
GALLIARD.... Parasitologie.
GARCIN..... Pathologie médicale.
M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
thologique.
GAYET..... Physiologie.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
GIROUD..... Histologie.
HAGUENAU... Pathologie médicale.
HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON..... Hygiène.
LACOMME..... Obstétrique.
LANTUÉJOUL. Obstétrique.
LAVIER..... Parasitologie.
LELONG..... Pathologie médicale.
LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
LENÈGRE Pathologie médicale.
M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
MARCHAL Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET... Pathologie médicale.
MOUQUIN..... Pathologie médicale.
PATEL Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
RENARD..... Ophtalmologie.
RICHET..... Physiologie.
SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
SICARD Pathologie chirurgicale.
SOULIE Pathologie médicale.
SUREAU..... Obstétrique.
TURPIN..... Pathologie médicale.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
GUÉNIOT..... Obstétrique.
HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
LE LORIER..... Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER...	
CHEVALLIER		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G.) ...		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIÉDELIÈVRE ...			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE FERDINAND GASNIER

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique des Maladies Mentales
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.
Hommage respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE REYT

Médecin suppléant des Hôpitaux de Nantes

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et guidé de ses précieux conseils.
En témoignage de notre profonde gra-
titude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

DOCTEUR POUMIER
DOCTEUR LEROUX
DOCTEUR VIEL
DOCTEUR BARON
PROFESSEUR H. LERAT (*in memoriam*)
DOCTEUR ROBERT BUREAU

Internal :

DOCTEUR THIBAUT
DOCTEUR P. REYT
DOCTEUR VÉRAN

A MES MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE NANTES

A MES AMIS GREAUD
GAUTHIER
VIAUD

**Accidents neurologiques survenus
au cours du traitement de méningites aiguës
par l'injection intra-rachidienne
de l' α (para-amino-benzène-sulfamido-pyridine (693))**

INTRODUCTION

L'épidémie de méningites purulentes observées durant l'hiver 1939-1940, au Pavillon des contagieux de l'Hôpital de Nantes, a été fertile en enseignements.

Cette épidémie qui n'a point épargné les adultes, a atteint surtout les jeunes enfants et les nourrissons.

L'évolution de ces méningites purulentes a été, dans l'ensemble, très favorable. Devons-nous ces résultats heureux à l'institution systématique de la Sulfamidothérapie ? Il n'est pas douteux que nous possédions, avec ces dérivés du soufre, une arme efficace qui nous a rendu de précieux services.

Les résultats obtenus en dehors des méningites à méningocoques furent si rapides qu'il pouvait paraître tentant de supprimer la sérothérapie, dans les formes à méningocoques, pour éviter les inconvénients certains de cette dernière. D'ailleurs la proscription

de la sérothérapie a été catégoriquement proposée, tout particulièrement par Tixier, Marquézy, Mme Zagdoun, ainsi qu'à l'étranger par Schwentker, Selman, Banti.

Dans l'état actuel du traitement par les Sulfamides, il est sage d'être éclectique, en se méfiant d'un engouement. L'analyse des observations de la récente épidémie oblige à quelques réflexions. Il n'est pas inutile de souligner que dans la majorité des cas la courbe thermique n'a pas été très élevée. Le tableau clinique a été rarement très alarmant et l'on peut se demander si le génie épidémique, modérément virulent, n'est pas une des raisons de cette relative bénignité.

D'autre part, le champ d'expérience des sulfamides est relativement trop restreint et surtout de date trop récente, pour qu'on puisse délibérément se priver de la sérothérapie de Flexner dont les indiscutables succès sont confirmés par une expérience de nombreuses années.

La bonne tolérance habituelle de l'organisme pour les sulfamides est certes un fait acquis. Les imprudences posologiques du début sont maintenant exceptionnelles :

1^o Si l'on respecte les contre-indications : anémie, tare rénale ou hépatique, hémogéno-hémophilie ;

2^o Si le traitement est *fractionné*,
dégressif,
court.

On observe encore des accidents classés récemment par René Martin et Delaunay, qui ne peuvent s'expliquer que par une inégalité de tolérance. Tels sont les accidents généraux, précoces et tardifs, étudiés à la suite de l'administration des sulfamides *per os*. Ceux-ci sont liés, soit à une véritable intolérance, soit à une intoxication.

Dans le but de remplacer la voie buccale, et le plus souvent pour introduire dans l'organisme la quantité de médicament que la voie digestive ne peut supporter, on complète par d'autres voies *parentérale, rectale, intra-musculaire, intra-veineuse*.

Dans ces nouveaux modes d'introduction, on peut observer les mêmes accidents généraux, mais on a observé également des accidents locaux : eschares, sclérose des veines.

Dans le mode d'introduction intra-rachidienne, rares ont été les observations d'accidents neurologiques, c'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'extraire deux observations de méningites purulentes, l'une à méningocoque A, l'autre à bacille de Pfeiffer, où l'introduction de 693 par voie rachidienne a été suivie d'accidents neurologiques dont nous essaierons d'analyser la pathogénie.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — B... Marguerite, 3 ans.

Début. — Le 27 janvier 1940, vomissements. Fièvre.

Le 28, apparition de signes méningés.

Le 29, admission au Pavillon des contagieux :

Signes méningés très nets :

Céphalée, rachialgie, contractures.

Raideur de la nuque.

Rigidité du tronc.

Pas d'attitude en chien de fusil.

Signe de Kernig et de Brudzinski.

Aucune convulsion. Aucune paralysie.

Les réflexes paraissent normaux.

Pas de paralysie oculaire.

Enfant consciente.

Pouls régulier, rapide. Respiration normale.

Température à 38°.

P. L., liquide purulent.

On institue une sérothérapie anti-méningo-polyvalente.

80 cc. dont 40 intra-rachidien.

20 intra-musculaire.

20 sous-cutané.

On donne 2 gr. de 693 *per os* associés à une injection d'Hépatrol.

Le 30, on a la réponse du laboratoire qui identifie une méningo A.

Sérothérapie anti-méningo A.

Sulfamidothérapie 693 : 2 gr. *pro die*.

Ce traitement est continué jusqu'au 6 février.

A ce moment, détente des signes cliniques généraux et locaux.

P. L., liquide limpide, quelques lympho., pas de bactéries.

On suspend le 693.

Les signes *méningés persistent*.

Le 11, reprise de 693 *per os*, 1 gr. *pro die*.

Le 19, reprise de la fièvre et des signes méningés.

On décide une injection intra-rachidienne de 693, 1 gr. à la concentration de 10 %.

Le soir même, l'enfant ne peut plus *s'asseoir*. Il y a une impotence complète des membres inférieurs, surtout à gauche, et *incontinence complète des urines*.

Paraplégie *complète* des deux membres *inférieurs* — flasque à gauche où elle est totale — légèrement spasmodique à droite où les réflexes sont exagérés et où certains mouvements sont possibles.

Incontinence totale des deux sphincters. L'enfant baigne dans son urine émise à chaque instant. L'anus est béant, largement ouvert.

Traitement par la strychnine,
la Béviténe,
les bains chauds.

Très rapidement apparaissent des eschares sacrées et fessières.

Aucune amélioration. Les signes méningés disparaissent.

En date du 10 avril, les signes neurologiques consistent dans une *paraplégie flasque* complète à gauche — légèrement spasmodique à droite — (pas de signe de Babinski) dans une ébauche de flexion combinée de la cuisse et du tronc.

L'importance des troubles sphinctériens et des eschares a entraîné une dermite périnéale qui s'est localisée avec le Carboxy-Sulfamido-Chrysoïdine.

OBSERVATION II. — X... Paul, 8 ans.

Début. — Très progressif, difficile à préciser, vers le 15 janvier 1940.

Le 18, apparition des signes méningés.

Le 19, admission au Pavillon des contagieux.

Tuméfaction de l'œil droit. Œdème des paupières à droite. Rougeur de la conjonctive.

Signes méningés.

Raideur de la nuque.

Signe de Kernig.

Ni céphalée, ni rachialgie, ni vomissements, ni constipation.

P. L., liquide louche.

On institue une sérothérapie polyvalente.

On donne 3 gr. de 1162 F.

Le laboratoire répond : bacille de Pfeiffer.

Le 20, injection intra-musculaire de 693, 1 gr.

Le 20, injection intra-rachidienne de 693, 1 gr.

Le 21, même traitement.

Le 22, l'enfant ne peut s'asseoir.

Apparition d'une paraplégie des membres inférieurs, prédominante à gauche où elle est complète.

Abolition des *réflexes tendineux*.

Hypotonie complète.

Immédiatement on fait une injection de sérum physiologique, soit 10 cc. intra-rachidien, que l'on répète le lendemain et le surlendemain.

Strychnine, Bévité, On continue le Dagénan *per os*.

Amélioration rapide des signes méningés.

Un examen neurologique complet est pratiqué (Dr Giroire) :

Troubles *moteurs* considérables à *gauche*. L'enfant ne peut détacher le talon gauche du lit, à droite il peut relever le pied.

Les réflexes sont abolis à gauche.

Le réflexe rotulien existe à droite.

Pas de signe de Babinski.

Pas de troubles sensitifs (sensibilité superficielle et profonde).

Légère amyotrophie à gauche.

Quelques troubles sphinctériens. Rétention d'urine, mais l'enfant vide sa vessie chaque matin.

Assez rapidement, les mouvements réapparaissent dans le membre droit, mais le membre gauche reste flasque et inerte.

L'examen complet, en date du 10 avril, a pu être pratiqué plus aisément que dans l'observation I.

Troubles vaso-moteurs importants (livedo).

Pieds froids.

Chute du pied, en équinisme et en varus.

Pied ballant à gauche.

Amyotrophie discrète.

Mobilité : Parfaite à droite.

Diminuée à gauche, dans le domaine des *extenseurs*.

Signe de Barré à gauche.

Réflexes : A droite, diminués.

A gauche, patellaire très faible.

achilléen existe.

Pas de signe de Babinski.

Cutanés, normaux.

Marche : Steppage à gauche.

Aucun trouble moteur des muscles des lombes, du tronc, ni des membres supérieurs.

Souplesse vertébrale : normale.

Œil droit : Vision très déficiente.

Pupille déformée par cicatrice multilobée.

*
* *
*

L'injection intra-rachidienne des sulfamides a été préconisée, dès 1938, par René Martin qui, à cette époque, invoquait pour justifier cette voie d'introduction des arguments chimiques, biologiques et cliniques.

Pour cet auteur, il y a intérêt à obtenir le plus rapidement possible un taux de concentration élevé de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien, en portant directement le produit dans les méninges, alors que cette concentration n'obtient son chiffre maximum qu'à partir du 3^e jour dans le cas où le produit est administré *per os*. Dans ce cas, la concentration dans le liquide céphalo-rachidien est toujours inférieure à celle constatée dans le sang.

D'autre part, René Martin conseillait l'injection rachidienne, parce que cette dernière, à la condition

d'être réalisée avec des solutions neutres, ne présentait aucune innocuité, et de plus était facile pour le clinicien au cours des différentes ponctions lombaires, indispensables à répéter durant l'évolution dans le triple but diagnostique, thérapeutique et pronostique.

Nos observations concernent deux enfants pour lesquels le sulfamine utilisé fut le dérivé sodé du corps 693. [L' α (p. amino, benzène, sulfamido) pyridine], soluble dans l'eau jusqu'à 50 %. Les solutions aqueuses, de réaction alcaline (ph. 11, 4 pour une concentration de 33 %) sont injectables par voie intramusculaire profonde jusqu'à la concentration de 33 % ; par voie intra-veineuse ou par voie intrarachidienne jusqu'à la concentration de 10 %.

Par voie intra-rachidienne, le produit traverse la barrière méningée et se retrouve tout de suite dans la circulation sanguine et les urines.

Nous avons injecté un produit spécialisé en tenant compte des prescriptions quant à la dilution et à l'injection.

Chaque ampoule ayant une contenance de 3 cc. à la concentration de 33% renferme 1 gr. de 693. Nous avons suivi le conseil de diluer la solution pour abaisser cette concentration de 33 % à 10 %, en mélangeant à 7 cm³ de sérum physiologique le contenu de l'ampoule. D'autre part, après soustraction de liquide céphalo-rachidien, nous avons poussé lentement l'injection dans l'espace sous-arachnoïdien.

Les indications de l'injection intra-rachidienne de 693 ont été un peu différentes.

Dans l'observation n° I, l'injection intra rachidienne fut décidée dans le but d'agir plus efficacement après échec relatif de l'administration *per os* de 693 combiné à la sérothérapie anti-méningococcique sur les signes cliniques de la méningite.

Dans l'observation n° II, l'injection intra-rachidienne fut instituée dans le but d'agir plus rapidement et plus sûrement dès que la réponse du laboratoire précisa que la méningite était due au bacille de Pfeiffer.

Le 693 injectable avait été choisi dans le premier cas où il devait suppléer le 693 *per os*. L'on sait d'ailleurs que les risques sont diminués quand, après un traitement assez long, on alterne avec un autre produit, et nous avons jugé préférable de nous en tenir au même sulfamide.

Dans le 2° cas, il avait été choisi parce que plus actif.

La brusquerie de l'apparition des accidents neurologiques fut la première constatation qui nous frappa, avec leur précocité.

Dans l'observation n° I, c'est le soir même que l'enfant jusque-là raide et non paralysée ne put absolument plus se maintenir assise.

Dans l'observation n° II, le délai fut moins court, mais ne dépasse pas 36 heures.

L'expression clinique des accidents neurologiques

ne fut pas absolument superposable. Dans le deuxième cas la séméiologie eut une note radiculaire prédominante, tandis que dans le premier la participation médullaire se révéla beaucoup plus accentuée.

Dans le premier cas, en effet, la paraplégie s'accompagne de signes d'excitation pyramidale, avec contracture du membre inférieur droit et de troubles trophiques, avec exagération des réflexes de ce côté, alors que du côté gauche il y avait hypotomie et arréflexie complète.

Dans le deuxième cas, la paraplégie fut d'emblée flasque avec abolition des réflexes.

Dans les deux cas, les troubles moteurs ont prédominé du côté gauche et ont débordé du moins au début sur les muscles de la racine pelvienne.

Dans les deux cas, l'atteinte des réservoirs fut précise — légère et fugace, elle s'est traduite chez le garçon par une rétention d'urine incomplète et éphémère — totale et persistante, elle s'est manifestée chez la fillette par une incontinence tenace.

Dans les deux cas, les troubles de la sensibilité superficielle et profonde ont été relativement discrets.

L'évolution de ces accidents fut très différente : le garçon a récupéré très vite la force musculaire ; à l'heure actuelle, la marche même est possible, malgré un steppage à gauche la fillette reste encore infirme, incapable de mouvoir ses membres, incontinente ; elle a des eschares qui se creusent et s'infectent.

ESSAI PATHOGÉNIQUE

Après avoir développé et commenté ces observations, toutes récentes, et où le temps nous a manqué pour provoquer des examens complets au point de vue des réactions électriques, nous étudierons le problème de la pathogénie de ces accidents.

Ces deux cas résument les accidents neurologiques observés au cours du traitement par les sulfamides des méningites purulentes observées cet hiver.

Leur précocité et leur brutalité après l'injection intra-rachidienne ont retenu notre attention.

Dans le 2^e cas, elles apparaissent au début même du traitement, ce qui nous interdisait de classer ces accidents dans le groupe de faits bien connus, tels que névrite ou polynévrite des membres, sans troubles sensitifs, sans amyotrophie ni modifications électives, apparaissant tardivement trois semaines après un traitement sulfamidé apparemment bien toléré.

Dans les deux cas, on ne pouvait considérer qu'il ne pouvait s'agir de complications liées à l'évolution de l'agent infectieux.

Dans les deux cas, il ne pouvait être question d'im-

puter une faute de technique de la ponction lombaire et de l'injection ; aucun accident analogue n'avait été observé au cours des ponctions multiples et répétées, suivies ou non d'injection de sérum dans l'espace sous-arachnoïdien.

Enfin et surtout la coïncidence de ces deux faits cliniques, alors que nous venions d'inaugurer la voie intra-rachidienne d'injection du 693, devait nous frapper de façon d'autant plus pertinente que la précocité et la totalité d'apparition s'est répétée coup sur coup à deux jours d'intervalle.

Nous étions donc en droit de faire partager la responsabilité de ces accidents au mode d'introduction choisi et au produit utilisé.

L'erreur de posologie ou de dilution a été vite écartée après vérification.

Dans le premier cas, nous avons pu penser que la dose injectée avait élevé trop brutalement le taux de concentration de sulfamide du liquide céphalo-rachidien déjà imprégné par la filtration du total ingéré, à savoir 18 gr. 50, répartis en deux périodes de huit jours, séparées par un intervalle de six jours.

Ce fut la première hypothèse qui se formula dans notre esprit, car instruits des travaux de René Martin, Pauthier, Nouaille, nous savions que l'introduction par voie rachidienne augmente très nettement pendant plus de six heures le taux de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien, pour s'équilibrer ensuite avec le taux de concentration dans le sang.

Dans notre cas, la dose de 1 gr. injectée, relative-

ment faible et conforme aux doses requises, pouvait devenir nocive.

Lorsque le lendemain survint un accident similaire, alors que l'injection n'avait été précédée la veille que de 3 gr. de 1162 F., nos craintes s'évanouirent. Nous ne pouvions être taxés d'une erreur de posologie ayant entraîné trop forte concentration de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien.

Si le taux de concentration de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien est intéressant à limiter, il n'est pas sans intérêt de bien préciser le taux de concentration de la solution injectée.

C'est dans ce sens que nous avons fait une expérimentation zoologique sur le lapin :

1° Un premier lapin (poids 1.450 gr.) a reçu après ponction lombaire 5 cc. de solution, à la concentration de 10 %, soit 0 gr. 50 de 693 : on a constaté une paralysie immédiate du train postérieur (en 15 secondes), puis mort en deux minutes ;

2° Un deuxième lapin (poids 1.500 gr.) a reçu après ponction lombaire 0 cc. 5 de solution à la concentration de 10 % soit 0,05. Paralysie des membres postérieurs en 5 minutes. Troubles sphinctériens et trophiques. Mort en 10 minutes ;

3° Un troisième lapin (1.500 gr.) a reçu après ponction lombaire 5 cc. de solution à la concentration de 1 %, soit 0,05 de 693 : ce lapin n'a ressenti aucun accident et continue à vivre normalement.

La quantité de 693 injectable a été la même chez le 2^e et le 3^e lapin ; chez le 2^e la concentration a été de

10 % et les troubles paralytiques ont suivi, tandis que chez le 3^e où la concentration était de 1 %, il n'est rien apparu.

Cette expérimentation tend à nous prouver que le taux de la concentration de la solution injectée a une importance capitale et plaide en faveur d'une action nocive et locale de l'injection elle-même.

Nous n'avons pas parlé d'une action caustique, bien que le mot vienne à la plume, car nous ne pouvons apporter ici même une preuve réelle et expérimentale. Cependant, il est certain que les fortes concentrations ne sont obtenues que par des artifices de préparation, solution sodique à ph. élevé à 11,4, mal toléré des méninges et que en dehors même des effets du solvant, la forte concentration en sulfamide lors de l'injection, ne serait pas sans produire des lésions du système nerveux.

Une solution sodique, fortement alcaline peut être caustique, comme il se dégage d'une intéressante communication de Mme Bertrand-Fontaine et Schneider à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (2 juin 1939) : au cours d'une méningite, d'allure traînante et prolongée, des doses considérables *per os* sont parfaitement tolérées, alors que les injections intra-rachidiennes se montrent nocives, déterminent une paralysie, avec rétention d'urine, sans aucune tendance à l'amélioration.

Dans cette observation comme dans les nôtres et dans celles rapportées oralement à la Société, les troubles ont porté sur les réservoirs, elles ont atteint

les racines ou la moelle, et n'ont jamais pour ainsi dire débordé la zone lombo-sacrée. Cela nous semble une preuve assez péremptoire de l'action nocive locale à l'endroit et au niveau où a été portée l'injection.

Il est probable que la notion d'âge puisse intervenir pour expliquer l'importance et l'étendue des accidents. En effet, dans nos deux observations, à concentration et à doses égales, l'on peut admettre que les risques de nocivité locale sont d'autant plus grands que l'enfant est plus jeune, que son canal médullaire est moins allongé et que l'évolution de son axe spinal est moins avancée.

Il n'est pas impossible d'admettre que le liquide injecté peut gicler sur une surface d'autant plus grande que l'injection a été faite plus ou moins lentement.

Enfin, il nous a paru qu'il fallait faire intervenir dans la localisation des accidents une notion de densité. La constatation déjà signalée de la prédominance dans nos deux observations des accidents à gauche, peut s'interpréter comme liée à la position adoptée par les deux enfants après les ponctions lombaires. Dans les deux cas, la disposition des boxs leur imposait le décubitus latéral gauche pour tourner le dos à la lumière.

Enfin, nous donnons un dernier argument : l'influence du lavage au sérum, pratiqué dans notre dernier cas, ne nous semble pas étrangère à l'heureuse évolution des accidents locaux.

Telles sont les explications que nous proposons pour l'apparition et le développement des accidents neurologiques que nous avons eus à déplorer.

Quoi qu'il en soit de ces hypothèses pathogéniques, nous nous garderons bien de conclure contre l'injection de sulfamide par voie lombaire. Nous n'avons pas ici à faire le procès de cette voie d'introduction dont, à la vérité, l'intérêt est un point qui reste très discuté.

Si l'on se réfère à l'opinion de René Martin, on apprend que cet auteur a démontré que le produit injecté par voie rachidienne filtre à travers les méninges, de telle façon que l'équilibre s'établisse entre le taux de concentration dans le liquide céphalo-rachidien et le sang, comme si le sulfamide avait été ingéré *per os*.

Ainsi semble se vérifier l'opinion de Fuller et ses collaborateurs qui estimaient la voie entérale suffisante pour obtenir, dans le liquide céphalo-rachidien un taux de concentration satisfaisant.

Mais les travaux de René Martin ont également montré que l'élimination du sulfamide à travers le filtre des méninges demande un certain temps à se produire — 9 à 12 heures —. Cette augmentation, même temporaire, n'est pas sans intérêt au début d'un traitement, quand il s'agit d'agir vite et de frapper fort.

C'est le cas des méningites purulentes, où nous sommes privés d'une action sérothérapique efficace —

les méningites à streptocoques et tout particulièrement les méningites à pneumocoques — où notre action thérapeutique est fort décevante en dehors de la sulfamidothérapie. C'est également le cas des méningites à méningocoques qui paraissent d'emblée graves, et où il faut combiner avec la sérothérapie et la voie buccale.

Mais, pour René Martin, la condition requise est de n'utiliser qu'une solution *neutre*, qui, nous l'avons déjà dit, ne peut s'appliquer dans le cas où des artifices de préparation (solution sodique ou dans l'éthylèneglycol ou l'acétyldiméthylaniline) ont permis de rendre soluble le sulfamide.

Nos accidents sont survenus avec une solution de 693. Avec ce produit bien étudié, de nombreux traitements ont été assurés avec de magnifiques résultats et sans le moindre accident. Il n'est pas douteux qu'il faille incriminer dans nos deux cas, une inégalité de tolérance individuelle.

Quoi qu'il en soit, impressionnés par nos déboires, nous croyons, avec Mme Bertrand-Fontaine, qu'il est prudent de n'injecter par voie intra-rachidienne que très rarement le dérivé sodique actuel de 693 et de ne le faire en tout cas qu'à des concentrations très faibles, qui mériteraient d'être explicitement précisées.

Dans le cas où de pareils accidents se renouvelleraient sans qu'on puisse se reprocher une imprudence de posologie ou de dilution, nous conseillons

de procéder le plus tôt possible à une soustraction de liquide suivie d'une injection de sérum dans le but de diluer la concentration du liquide céphalo-rachidien et celle de la solution injectée.

CONCLUSIONS

I. — L'injection intra-rachidienne de sulfamide dans les méningites purulentes est un mode d'introduction rapidement efficace, mais il s'est révélé dangereux au cours de l'emploi de solution de 693.

II. — Ce mode d'introduction par voie rachidienne ne semble indiqué que très exceptionnellement lorsqu'il est nécessaire de frapper vite et de frapper fort.

III. — Car il n'est pas toujours inoffensif et des accidents neurologiques graves ont été observés.

IV. — Ceux-ci paraissent en rapport avec la concentration des solutions du produit injecté.

. — Il est donc nécessaire de n'utiliser que des solutions neutres diluées à une concentration optima.

Vu : le Président de la thèse,
M. LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu : le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARONDEL (A.). — Réflexions sur 24 observations de méningite cérébro-spinale à méningocoques (*Gaz. de Nantes*, avril 1938).
- BERTRAND-FONTAINE (Mme) et SCHNEIDER. — Méningite à pneumocoques, traitée par le 693. Mort après 7 semaines d'évolution (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 juin 1939).
- DUREL. — Posologie des sulfamides (*Europe Médicale*, 25 mai 1939).
- ELDHAL. — Le sulfamide intra-rachidien dans la méningite à méningocoques (*Lancet*, 26 mars 1938).
- FULLER (A.). — *Lancet*, 1937, 1, 194.
- HUTER. — Modalités du traitement et de la prévention de la méningite cérébro-spinale par les sulfamides (Discussion) (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 mars 1940).
- LEVENT (R.). — Les accidents du traitement sulfamidé (*Gaz. Hôp. Paris*, n° 34, 29 avril 1939).
- MARTIN (R.). — Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le para-amino-phényl-sulfamide. Intérêt des injections du produit par voie rachidienne et du dosage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit.*, n° 23, 24 janv. 1938).

- MARTIN (R.) et DELAUNAY. — Accidents des sulfamides (*Gaz. des Hôp. de Nantes*, avril 1938).
- MARTIN (R.) et BIGNOTTI. — Traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par le para-amino-phényl-sulfamide (*Revue Médico-Sociale et de Protection de l'enfance*, 7^e année, n° 4, 1939).
- MARTIN (René). — Précision sur quelques points concernant le traitement des méningites purulentes par les dérivés sulfamidés (*Internat des Hôp. de Paris*, n° 97, avril-juin 1939).
- MARTIN (René). — Le traitement des méningites cérébro-spinales à méningocoques par le para-amino-sulfamide (*Arch. de Méd. des enfants*, t. 42, n° 6, juin 1939).
- MARTIN (René), PAUTHIER, NOUAILLE et HAMON (Mlle). — Discussion sur l'intérêt des injections de sulfamide par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes (*Presse Médicale*, nos 10-11, 31 janv., 3 février 1940).
- NOUAILLE. — Contribution à l'étude du passage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien. Intérêt des injections de sulfamide par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes (*Thèse Paris*, 1939, Arnette, éditeur).
- ROCH (S.), MARTIN et NEESER (J.). — Syndrome neurologique simulant la sclérose latérale amyotrophique provoqué par un médicament sulfamidé (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 juin 1939).

